

# Hormonothérapie adjuvante après la ménopause : dogmes et doutes

*Adjuvant hormonal therapy after menopause: dogmas and doubts*

**Mots-clés :** Cancer du sein, Hormonothérapie.

**Keywords :** Breast cancer, Hormonotherapy.

J.-P. Guastalla<sup>(1)</sup>

Le tamoxifène a longtemps été la molécule de référence dans le traitement hormonal du cancer du sein. Il est aujourd'hui surpassé par les anti-aromatases chez la femme ménopausée : la survie sans récurrence est améliorée significativement par l'anastrozole et le létrozole comparés directement au tamoxifène, par l'exémestane et l'anastrozole substitués au tamoxifène 2 à 3 ans après le début du traitement, et par le létrozole et l'anastrozole comparés à un groupe contrôle après 5 ans de tamoxifène. Le létrozole, après 5 ans de tamoxifène, améliore significativement la survie pour les tumeurs N+ par rapport au placebo. L'anastrozole, le létrozole et l'exémestane diminuent significativement le risque de cancer du sein contralatéral, ce qui motive des études de prévention avec ces molécules dans les populations ménopausées à risque.

Le dogme tamoxifène pendant 5 ans est remplacé par le dogme anti-aromatases pendant 5 ans, mais de nombreuses questions se posent aujourd'hui à la suite des études de grande qualité qui ont contribué à ces résultats.

L'hormonothérapie représente une modalité thérapeutique majeure dans le traitement du cancer du sein. Il s'agit du premier traitement anticancéreux systémique démontré efficace, et représente la première thérapie ciblée connue. La cible du traitement hormonal est l'action qu'exercent les estrogènes sur les cellules cancéreuses via les récepteurs d'estradiol et de progestérone, action qu'il s'agit de contrarier ou de supprimer. Les tumeurs hormonosensibles tirent un grand avantage de l'hormonothérapie et le bénéfice en situation adjuvante est majeur pour les malades.

---

1. Centre Léon-Bérard, Lyon.

Cependant, un tiers seulement des tumeurs mammaires sont sensibles à l'hormonothérapie, ce qui représente environ 50 % des tumeurs exprimant des récepteurs hormonaux.

Le tamoxifène, inhibiteur compétitif de l'estradiol sur les récepteurs estrogéniques présents dans les cellules tumorales, l'un des médicaments les plus prestigieux de la cancérologie, est aujourd'hui surpassé par les anti-aromatases qui, plus en amont, inhibent profondément la sécrétion d'estradiol chez la femme ménopausée.

## Le tamoxifène

---

Le tamoxifène est devenu, à la fin des années 1970, la molécule de référence dans le traitement du cancer du sein, après avoir montré, dans une étude randomisée chez 143 malades métastatiques, une meilleure tolérance que le diéthylstilbestrol : aucune sortie d'essai sous tamoxifène contre 12 % sous diéthylstilbestrol pour toxicité ; cela avec une efficacité similaire : respectivement 42 % de réponse contre 33 %, et un temps à la progression de 6,9 mois contre 5,9 mois [1].

Il est intéressant de noter que l'analyse à distance de cette étude, 15 ans plus tard, révèle une survie médiane significativement meilleure pour les malades ayant reçu le diéthylstilbestrol (3 ans contre 2,4 ans ;  $p = 0,04$ ) [2], ce qui laisse envisager un traitement éventuellement plus efficace que le tamoxifène et moins toxique que le diéthylstilbestrol.

En situation adjuvante, la méta-analyse de l'EBCTG montre que le tamoxifène, chez la femme de plus de 50 ans, réduit le risque relatif de rechute de 34 à 45 % selon les tranches d'âge, et le risque de mortalité, de 24 à 35 % [3]. Dans ces études, environ 4 000 patientes âgées de plus de 50 ans avec des tumeurs exprimant des récepteurs d'estradiol ont été randomisées.

À la suite de ces résultats, le tamoxifène a été considéré comme le standard de l'hormonothérapie adjuvante ; il a été reconnu comme tel lors des conférences de consensus de Washington et de Saint-Gallen [4, 5].

La toxicité du tamoxifène est modérée, mais certains effets secondaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Il est bien établi que le tamoxifène :

- accroît les bouffées de chaleur ;
- provoque des troubles gynécologiques (saignements vaginaux et pertes vaginales) ;
- accroît : le risque de cancer de l'endomètre, le risque thromboembolique ;
- préserve le capital osseux ;
- a un effet favorable sur le profil lipidique des malades et diminue la cholestérolémie, notamment le taux de LDL-cholestérol de 8 à 37 % ; ce mécanisme n'est pas parfaitement précisé et pourrait dépendre du récepteur  $\alpha$  d'estradiol [6] ;
- a un effet protecteur cardiaque : diminution de 38 % du risque de décès par infarctus (HR : 0,62 ; 0,41-0,93) [7] ;
- augmente significativement le risque d'accident vasculaire cérébral (HR : 1,49 ; 1,16-1,90) [7].

Dans la méta-analyse comportant 7 512 patientes sous tamoxifène traitées pendant 5 ans contre 7 505 non traitées (tous âges), on observe respectivement [3] :

- 15 décès de cause thromboembolique contre 8 ;
- 189 décès d'accident vasculaire cérébral contre 169 ( $p = 0,07$ ) ;
- 118 cas de cancer de l'utérus (0,19 % par an) contre 32 (0,06 % par an) ( $p < 0,00001$ ) ;
- moins de décès cardiovasculaires : 120 sous tamoxifène contre 132 ( $p = 0,06$ ).

Dans ce contexte, des molécules plus efficaces et/ou mieux tolérées que le tamoxifène trouveraient leur place dans le traitement adjuvant du cancer du sein. C'est le cas des anti-aromatases.

## Les anti-aromatases

Plusieurs études sont disponibles en adjuvant, qui toutes montrent, en double aveugle, de meilleurs résultats avec les anti-aromatases qu'avec le tamoxifène.

## Comparaison directe anti-aromatase-tamoxifène

Anastrozole (étude ATAC) et létrozole (étude BIG-98) se révèlent plus efficaces sur le risque de récurrence que le tamoxifène. Les complications observées dans ces études doivent être analysées en tenant compte des effets secondaires propres du tamoxifène, que nous avons rappelés ci-dessus.

### ***Étude ATAC (Arimidex®, Tamoxifen, Alone or in Combination)***

La randomisation a comporté trois bras chez 9 366 malades, tamoxifène 20 mg par jour (T), anastrozole 1 mg par jour (A), et association anastrozole-tamoxifène (AT), cela pour une durée de 5 ans (*tableau I*).

L'étude ATAC montre que l'anastrozole diminue significativement le risque de récurrence tumorale par rapport au tamoxifène. L'association anastrozole-tamoxifène n'améliore pas les résultats par rapport au tamoxifène seul, et ce traitement a été interrompu lors de l'analyse principale après 36 mois de suivi médian [8].

### **Survie sans récurrence**

Avec un suivi médian de 68 mois, 8 % des malades sont encore dans l'essai [9].

L'anastrozole améliore significativement :

- la survie sans maladie<sup>(1)</sup> : 575 événements sous anastrozole contre 651 sous tamoxifène (RR : 0,87 ; 0,78-0,97 ;  $p = 0,01$ ) ;
- la survie sans récurrence<sup>(2)</sup> : 402 événements contre 498 (RR : 0,79 ; 0,70-0,90 ;  $p = 0,0005$ ) ;

1. Survie sans maladie : récurrence locorégionale, métastase à distance, cancer du sein contralatéral invasif ou CCIS, décès non lié au cancer.

2 Survie sans récurrence : récurrence locorégionale, métastase à distance, cancer du sein contralatéral invasif ou CCIS.

**TABLEAU I.** *Étude ATAC : principales caractéristiques de la population.*

	<b>A</b>	<b>T</b>	<b>AT</b>
<b>Nombre de malades</b>	3 125	3 116	3 125
<b>Âge moyen (ans)</b>	64,1	64,1	64,3
<b>Poids moyen (kg)</b>	70,8	71,1	71,3
<b>Taille tumeur (%)</b>			
T1	63,9	62,9	64,1
T2	32,6	34,2	32,9
T3	2,7	2,2	2,3
<b>Grade (%)</b>			
Bien différencié	20,8	20,5	21,2
Moyennement différencié	46,8	47,8	46,6
Peu/non différencié	23,7	23,3	23,7
Non évalué/enregistré	8,7	8,4	8,5
<b>Ganglions</b>			
N+ (%)	34,9	33,6	33,5
<b>Récepteurs hormonaux (%)</b>			
Positifs	83,7	83,3	84,0
Négatifs	7,4	8,0	6,9
Inconnus	8,9	8,7	9,1
<b>Traitements associés (%)</b>			
Mastectomie	47,8	47,3	48,1
Radiothérapie	63,3	62,5	62,0
Chimiothérapie	22,3	20,8	20,8

– la survenue de métastases à distance : 324 contre 375 (RR : 0,86 ; 0,74-0,99 ; p = 0,04).

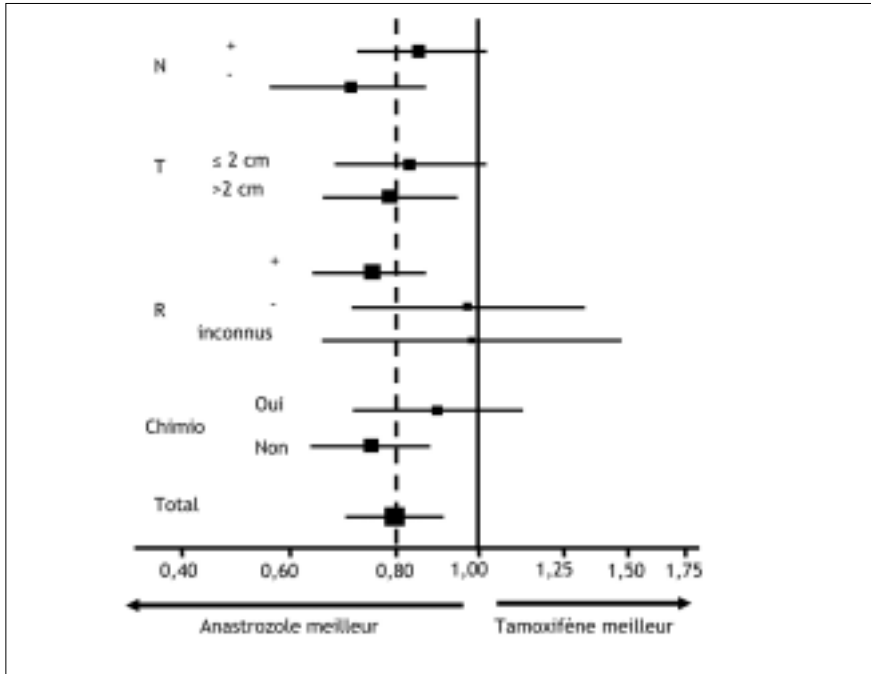
Dans la population où les récepteurs hormonaux sont positifs, le bénéfice de l'anastrozole est plus grand :

- survie sans maladie (RR : 0,83 ; 0,73-0,94 ; p = 0,005) ;
- survie sans récurrence (RR : 0,74 ; 0,64-0,87 ; p = 0,0002).

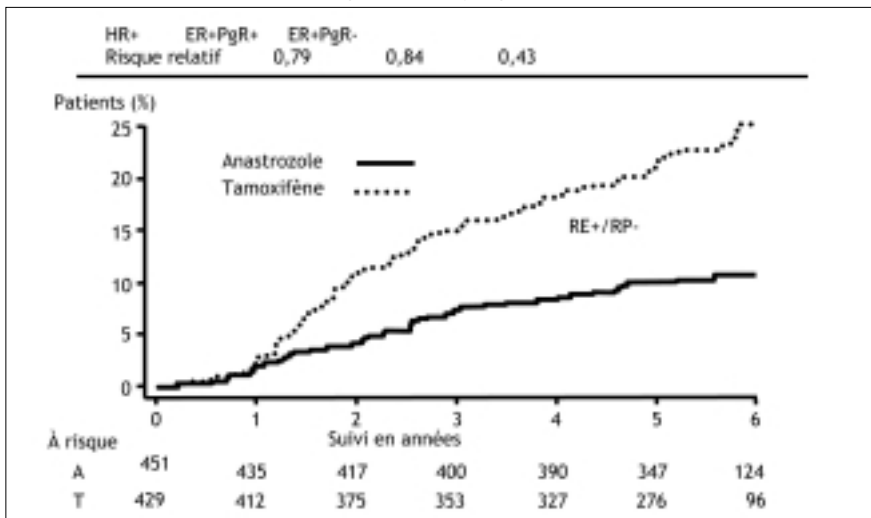
### **Analyse des sous-groupes**

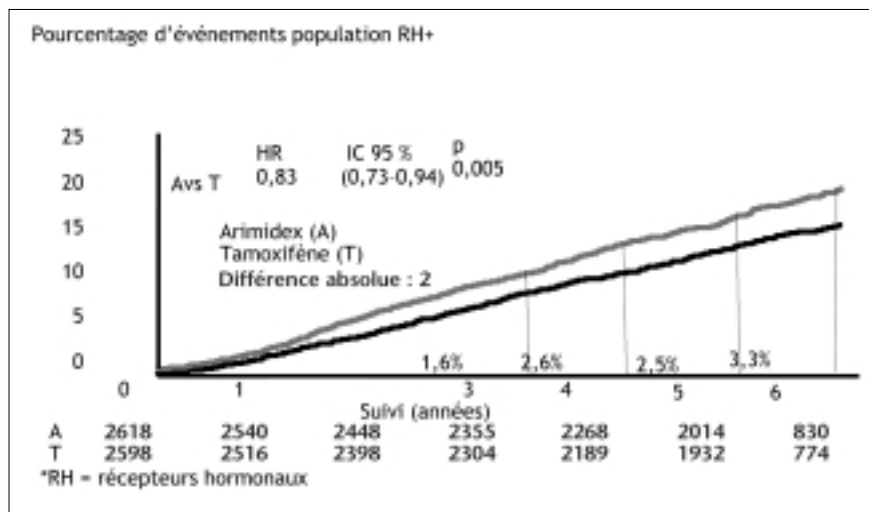
Dans les sous-groupes pronostiques analysés, aucune différence n'a été mise en évidence, avec une significativité à 1 % sauf pour les récepteurs négatifs ou inconnus (**figure 1**) : l'effet bénéfique de l'anastrozole est observé quels que soient la taille de la tumeur, le nombre de ganglions axillaires envahis, le grade histologique, l'âge, le type de chirurgie (mastectomie ou conservation), la chirurgie axillaire (*picking* ganglionnaire ou curage) ou qu'il y ait eu ou non une radiothérapie, une chimiothérapie adjuvante, une hystérectomie, ou un traitement hormonal substitutif préalable.

**FIGURE 1.** Étude ATAC : analyse des sous-groupes pronostiques.



**FIGURE 2.** Étude ATAC : taux de récurrence pour le sous-groupe de tumeurs RE+/RP(-).



**FIGURE 3.** Étude ATAC: augmentation du bénéfice avec la durée du traitement.**TABLEAU II.** Étude ATAC: réduction du risque de cancer controlatéral.

	Anastrozole	Tamoxifène	p
<b>Nombre de malades</b>	2617	2598	
<b>ITT</b>			
Cancer controlatéral (invasif + CCIS)	35	59	0,01
<b>R+</b>			
Cancer controlatéral invasif	21	48	0,001
Cancer controlatéral (CCIS)	5	5	

On constate que c'est dans le sous-groupe ER+/PR (-) que le bénéfice de l'anastrozole est le plus marqué: risque relatif pour R+ (0,79), pour RE+/RP+ (0,84) et pour RE+/RP(-) (0,43) (*figure 2*).

Ces analyses rétrospectives n'ont pas de valeur démonstrative et ne permettent pas de décider rationnellement de thérapeutiques distinctes selon les sous-groupes; elles permettent cependant de générer des hypothèses de travail.

Le bénéfice absolu de l'anastrozole par rapport au tamoxifène s'accroît avec la durée de traitement (*figure 3*).

### Cancer du sein controlatéral

L'anastrozole diminue la survenue de cancer du sein controlatéral: 35 cas contre 59, soit une réduction de 42 % (12-62 %; p = 0,01); dans le groupe récepteurs positifs, le

taux de réduction est de 53 % (25-71 % ;  $p = 0,001$ ) (**tableau II**) ; en observant que le tamoxifène réduit de 50 % cette occurrence dans le groupe récepteurs positifs, on peut estimer à 70-80 % la réduction de risque de cancers R+ chez les femmes à risque.

### Survie globale

La survie globale est similaire sous anastrozole et sous tamoxifène (survie globale RR : 0,97 ; 0,85-1,12 ;  $p = 0,7$ ) ; au total, 831 décès ont été observés, 500 (60 %) après récurrence du cancer mammaire, et 331 (40 %) dus à d'autres causes sans récurrence. On constate 12 % de décès en moins dans le bras anastrozole. Cette différence n'est pas significative (RR : 0,88 ; 0,74-1,05 ;  $p = 0,20$ ) ; le pronostic relativement bon de la population de l'étude [dont 64 % de tumeurs  $\leq 2$  cm et 61 % de tumeurs N(-)], ne permet pas d'escompter une différence de survie à cette date ; rappelons que le bénéfice en survie du tamoxifène contre placebo n'a été significatif qu'à la septième année dans la méta-analyse [3].

La réduction significative des rechutes et des métastases à distance par l'anastrozole laisse espérer un effet positif à terme sur la survie.

### Tolérance

Moins de malades sont sorties d'essais sous anastrozole que sous tamoxifène : 344 (11,1 %) contre 442 (14,3 %),  $p = 0,0002$  ; moins d'événements graves ont été observés : 146 (4,7 %) contre 271 (9,0 %),  $p < 0,0001$ .

L'anastrozole entraîne significativement moins de cancers de l'endomètre, d'événements thromboemboliques, d'accidents vasculaires cérébraux, de pertes vaginales et d'hémorragies vaginales, alors que le tamoxifène est associé à moins d'arthralgies et moins de fractures osseuses : 15,6/1 000 par an contre 22,6/1 000 par an (RR : 1,44 ; 1,21-1,68 ;  $p < 0,0001$ ) ; on observe plus de complications ischémiques cardiovasculaires sous anastrozole, mais de façon non significative : 127 (4,1 %) contre 104 (3,4 %) (**tableau III**). Les résultats à venir portent sur un sous-groupe de malades où sont comparés densité osseuse et paramètres biologiques osseux (sous protocole OS).

Les différences d'effets secondaires sont stables pendant les 5 ans de traitement, notamment les taux de fractures, et aucun type nouveau de toxicité n'est apparu à 68 mois de recul par rapport à 33 mois.

### Conclusion

Les résultats de l'étude ATAC démontrent la supériorité de l'anastrozole par rapport au tamoxifène en efficacité et en tolérance immédiate, sauf la toxicité ostéoarticulaire.

### Étude BIG-98

Les données de l'étude BIG-98 (*International Breast Cancer Study Group*) ont été communiquées oralement par B. Thürlimann au congrès de Saint-Gallen en février 2005 et à l'ASCO en juin 2005.

**TABLEAU III.** *Étude ATAC: effets secondaires.*

	Anastrozole (n = 3092) (%)	Tamoxifène (n = 3094) (%)	RR	p
Bouffées de chaleur	1 104 (35,7)	1 264 (40,9)	0,80 (0,73-0,89)	< 0,0001
Nausées, vomissements	393 (12,7)	384 (12,4)	1,03 (0,88-1,19)	0,7
Asthénie	575 (18,6)	544 (17,6)	1,07 (0,94-1,22)	0,3
Troubles de l'humeur	597 (19,3)	554 (17,9)	1,10 (0,97-1,25)	0,2
Arthralgies	1 100 (35,6)	911 (29,4)	1,32 (1,19-1,47)	< 0,0001*
Hémorragies vaginales	167 (5,4)	317 (10,2)	0,50 (0,41-0,61)	< 0,0001
Pertes vaginales	109 (3,5)	408 (13,2)	0,24 (0,19-0,30)	< 0,0001
Cancer endomètre +	5 (0,2)	17 (0,8)	0,29 (0,11-0,80)	0,02
Fractures <sup>(1)</sup>	40 (11,0)	237 (7,7)	1,49 (1,25-1,77)	< 0,0001*
Col fémoral	37 (1,2)	31 (1,0)	1,20 (0,74-1,93)	0,5
Rachis	45 (1,5)	27 (0,9)	1,68 (1,04-2,71)	0,03*
Poignet	72 (2,3)	63 (2,0)	1,15 (0,81-1,61)	0,4
Autres <sup>(2)</sup>	220 (7,1)	142 (4,6)	1,59 (1,28-1,98)	< 0,0001*
Acc. ischém. cardiaque	127 (4,1)	104 (3,4)	1,23 (0,95-1,60)	0,1
Acc. vasc. cérébral	62 (2,0)	88 (2,8)	0,70 (0,50-0,97)	0,03
Évén. thromboembolique	87 (2,8)	140 (4,5)	0,61 (0,47-0,80)	0,0004
Phlébite profonde	48 (1,6)	74 (2,4)	0,64 (0,45-0,93)	0,02
Cataracte	182 (5,9)	213 (6,9)	0,85 (0,69-1,04)	0,1

\* En faveur de tamoxifène.

+ n = 2 229 pour anastrozole, 2 236 pour tamoxifène (malades hystérectomisées à l'entrée exclues).

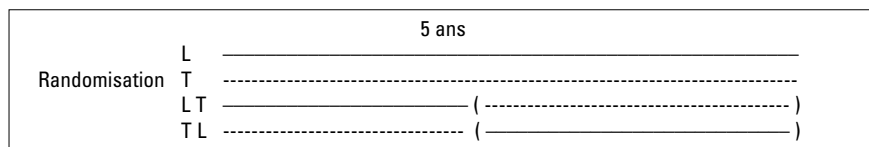
(1) Inclues les malades ne prenant pas de traitement.

(2) Plusieurs fractures possibles chez une même malade.

**TABLEAU IV.** *Étude BIG-98 : schéma de l'étude.*

L = létrozole, T = tamoxifène.

La comparaison ne porte que sur les malades traitées dans les zones hors parenthèses du schéma (les données des bras d'hormonothérapie séquentielle sont censurées à partir de l'ouverture des parenthèses sur le schéma).



L'étude BIG-98 compare en double aveugle létrozole et tamoxifène en quatre bras chez 8 028 malades, dont deux groupes où l'hormonothérapie est administrée de façon séquentielle : létrozole 5 ans, tamoxifène 5 ans, tamoxifène 2 ans suivi de létrozole 3 ans, et létrozole 2 ans suivi de tamoxifène 3 ans (**tableau IV**). La première analyse porte sur la seule comparaison létrozole versus tamoxifène après un suivi médian de 26 mois.



**TABLEAU V.** *Étude BIG-98 : caractéristiques des malades.*

	<b>Létrozole (n = 4 003) (%)</b>	<b>Tamoxifène (n = 4 007) (%)</b>
Âge médian (ans)	61	61
N+	41,5	41,2
N-	52,0	52,3
Nx	6,5	6,5
Tumeur > 2 cm	36,5	37,7
ER+ / PgR+	63,5	62,7
ER+ / PgR-	20,2	20,5
ER+ / PgR inconnus	14,5	14,3
ER- / PgR+	1,5	2,1
Chimiothérapie	25,3	25,3
Conservation mammaire + RT	53,3	54,0
Conserv. mammaire sans RT	2,8	3,3
Mastectomie + RT	18,3	17,6
Mastectomie sans RT	25,4	24,8

Les données des bras d'hormonothérapie séquentielle sont censurées à partir du *switch* : la comparaison ne porte que sur les durées de traitement hors parenthèses sur le schéma. Au moment de l'analyse, 99 % des malades ont un suivi d'un an ou plus, 76 % de 2 ans ou plus, 33 % de trois ans ou plus, 24 % de 4 ans ou plus, et 15 % de 5 ans ou plus. Les caractéristiques des malades sont rapportées dans le **tableau V**.

### Survie sans récurrence

Le létrozole améliore de façon significative la survie sans récurrence<sup>(3)</sup> par rapport au tamoxifène (HR : 0,81 ; 0,70-0,93 ; p = 0,003)

et la survie sans récurrence systémique<sup>(4)</sup> (HR : 0,83). Les sites de récurrence sont rapportés dans le **tableau VI**, et les décès, dans le **tableau VII**.

En fonction des sous-groupes étudiés, on constate qu'il n'y a pas de différence de bénéfice :

- que les malades aient reçu (HR : 0,70) ou non de la chimiothérapie (HR : 0,85) ;
- que les ganglions axillaires soient envahis ou non [N+ : HR : 0,71 ; N- : HR : 0,99] ;
- ou selon les récepteurs hormonaux [ER+/PR+ : HR : 0,84 ; ER+/PR- : HR : 0,83].

### Survie globale

La survie globale est meilleure, mais de façon non significative dans le groupe létrozole (HR : 0,86).

### Tolérance

Sous létrozole, on observe moins de maladies thromboemboliques et d'événements utérins que sous tamoxifène, mais plus de fractures osseuses et d'accidents cardiaques. Une élévation de la cholestérolémie est constatée plus fréquemment que sous tamoxifène.

3. Survie sans récurrence : récurrence dans le sein, la paroi, les ganglions régionaux axillaires ou mammaires internes, à distance, y compris les ganglions susclaviculaires, cancer invasif controlatéral, deuxième cancer autre que mammaire, décès sans récurrence.

4. Récurrences systémiques : hors récurrences locales et mammaires.

**TABLEAU VI.** *Étude BIG-98 : site des récidives.*

	<b>Létozole (%)</b>	<b>Tamoxifène (%)</b>	<b>p</b>
Récidive	8,8	10,7	0,004
Récidive locale	0,5	0,9	0,047
Cancer controlatéral	0,4	0,7	0,125
Récidive régionale (axillaire et mammaire interne)	0,3	0,3	0,845
Récidive à distance	4,4	5,8	0,006
Second cancer	1,7	2,0	0,324
Décès sans récidive	1,4	0,9	0,077
Décès	4,1	4,8	0,176
Récidive systémique (hors récidives locales et mammaires)	8,1	9,6	0,020

**TABLEAU VII.** *Étude BIG-98 : décès.*

	<b>Létozole (%)</b>	<b>Tamoxifène (%)</b>
Patientes	4 003	4 007
Décès	166	192
Décès sans récidive	55	38
AVC	7	1
Thromboembolique	3	2
Maladie cardiaque	26	13
Mort subite	10	10
Autre	19	22

**TABLEAU VIII.** *Étude BIG-98 : toxicités (pas de test statistique réalisé).*

	<b>Létozole (%)</b>	<b>Tamoxifène (%)</b>
AVC	1	1
Maladie thromboembolique	1,5	3,5
Bouffées de chaleur	33,5	38,0
Sueurs nocturnes	13,9	16,2
Saignements vaginaux	3,3	6,6
Douleurs musculaires	6,4	6,1
Douleurs articulaires	20,3	12,3
Maladie cardiaque	4,1	3,8
Fracture osseuse	5,7	4,0
Hypercholestérolémie	43,5	19,1
Grade 1	35,1	17,3
Grade 2	8,5	1,9

**TABLEAU IX.** Étude BIG-98 : toxicité cardiovasculaire de grade 3 à 5.

	Létrozole (%)	Tamoxifène (%)	p
AVC	1	1	1,0
Maladie thromboembolique	0,8	2,1	< 0,0001
Maladie cardiaque	2,1	1,1	0,0003
Ischémie cardiaque	1,1	0,6	0,013
Insuffisance cardiaque	0,5	0,1	0,006

**TABLEAU X.** Étude BIG-98 : fractures osseuses.

	Létrozole	Tamoxifène
	3 975	3 988
Fractures	244	164
Nb de patientes avec fracture	225 (7,5 %)	159 (4,0 %)
Fractures pour 100 patientes-années	2,2	1,5
Risque relatif	1,42	p = 0,0006

**TABLEAU XI.** Étude BIG-98 : événements endomètres "utérins"  
(1 717 malades exclues par hystérectomie).

	Létrozole	Tamoxifène
	3 089	3 157
Biopsies endomètres	72 (2,3 %)	288 (9,1 %)
Cancer invasif	6 (0,2 %)	15 (0,5 %)
Risque relatif		0,40
p		0,087

Les toxicités sont rapportées dans le **tableau VIII**. La toxicité cardiovasculaire sévère est détaillée dans le **tableau IX**, les fractures osseuses, dans le **tableau X**, et les événements utérins, dans le **tableau XI**.

## Conclusion

Au total, les premiers résultats de l'étude BIG-98 démontrent la supériorité du létrozole par rapport au tamoxifène en termes de survie sans récurrence et, précocement, en termes de récurrences à distance. Le létrozole est mieux toléré que le tamoxifène sur le plan thromboembolique et gynécologique, mais il entraîne plus de fractures osseuses et une hypercholestérolémie. L'excès de mortalité d'origine cardiaque rapporté lors de la première analyse est une complication embarrassante pour laquelle il est nécessaire d'avoir plus de détails sur les facteurs de risque dans la population étudiée et de préciser une éventuelle corrélation avec la cholestérolémie.

## Substitution en cours de traitement du tamoxifène par une anti-aromatase

### **Substitution du tamoxifène par l'exémestane : étude IES**

Le schéma de l'étude IES/PACS02 [10] est différent des deux études précédentes et s'adresse aux malades en cours de traitement adjuvant par tamoxifène : après 2 à 3 ans est proposé, par randomisation en double aveugle, poursuite du tamoxifène ou exémestane (Aromasine®, 25 mg par jour jusqu'à 5 ans au total. Avec 4 742 patientes incluses, l'étude a été interrompue lors de la deuxième analyse intermédiaire après un suivi médian de 30 mois en raison d'un bénéfice en faveur de l'exémestane.

**TABLEAU XII.** Étude IES/PACS02 : caractéristiques des malades.

	Exémestane	Tamoxifène
Nombre	2 362	2 380
Âge (ans)	64	64
	(%)	(%)
Canalaire infiltrant	77	79
Lobulaire infiltrant	15	14
N -	51	51
N+ 1- 3	30	30
≥ 4	14	14
Mastectomie	52	52
Chimio. adjuvante	32	32
RE +	81	81
RP +	56	55
RE inconnu	17	17
RE+/RP+	55	55
RE+/RP inconnu	11	10
RE+/RP-	15	16
Durée médiane de tamoxifène (ans)	2,4	2,4

### **Caractéristiques des malades**

Les caractéristiques des malades sont représentées dans le *tableau XII*.

### **Survie sans récurrence**

Plus de 90 % des patientes ont reçu les 5 ans de traitement prévus ; 183 événements ont été observés sous exémestane contre 266 sous tamoxifène (HR : 0,68 ; 0,56-0,82 ;  $p = 0,00005$ ), soit une réduction du risque de rechute de 32 %. Les malades sous exémestane présentent moins de rechutes locales, moins de métastases à distance et moins de cancers du sein controlatéraux (*tableau XIII*). La survie sans récurrence à 3 ans après la

**TABLEAU XIII.** *Étude IES/PACS02 : types de récurrence.*

	Exémestane	Tamoxifène	
Récurrence locale	21	33	
Récurrence à distance	114	174	p = 0,0004
Cancer controlatéral	9	20	p = 0,038
Décès sans rechute	39	39	
<b>Total</b>	<b>183</b>	<b>266</b>	

**TABLEAU XIV.** *Étude IES/PACS02 : effets secondaires d'exémestane et tamoxifène.*

Effets secondaires	Exémestane (%)	Tamoxifène (%)	p
Thromboembolies	1,3	2,4	0,005
Ostéoporose	7,4	5,7	0,05
Thromboembolies	1,3	2,4	0,05
Fractures	3,1	2,3	0,08
Arthralgies	5,4	3,6	0,01
Troubles visuels	7,4	5,8	0,04
Diarrhées	4,3	2,3	< 0,001
Symptômes gynécologiques	5,8	9	< 0,001
Saignements vaginaux	4	5,6	0,01
Cancer endomètre	n = 5	n = 11	0,14
Fatigue	23,6	23,7	0,74
Bouffées de chaleur	42	40	0,31
Insomnies	19,5	17,5	0,2
Maladies cardiovasculaires	42,6	39,2	0,11
Maux de tête	18,6	16,4	0,09
Dépression	5,2	4	0,13
Nausées	10,8	11,2	0,49
Transpiration	18,6	18,1	0,95
Vertiges	12,5	12,1	0,93

randomisation est de 91,5 % (90,0-92,7) sous exémestane contre 86,8 % (85,1-88,3) pour les malades ayant poursuivi le tamoxifène, soit une différence absolue de 4,7 % (2,6-6,8).

Le bénéfice de l'exémestane sur le tamoxifène est observé quels que soient les sous-groupes de récepteurs hormonaux, le nombre de ganglions axillaires envahis, et que les malades aient reçu ou non un traitement hormonal substitutif ou une chimiothérapie adjuvante.

### Tolérance

L'exémestane entraîne significativement moins de complications thromboemboliques, de symptômes gynécologiques et de saignements vaginaux que le tamoxifène, et signifi-

cativement plus d'ostéoporoses, d'arthralgies, de troubles visuels et de diarrhées ; plus de fractures et moins de cancers de l'endomètre ont été observés, sans que ce soit statistiquement significatif ; il y a davantage d'événements cardiovasculaires sous exémestane (42,6 % contre 39,2 %), mais la différence n'est pas significative (ces taux, dix fois plus élevés qu'avec les anti-aromatases non stéroïdiennes, ne peuvent s'expliquer que par des définitions différentes de ces événements dans l'étude IES et les études ATAC/BIG-98) (*tableau XIV*).

Au congrès de San Antonio de décembre 2004, les résultats préliminaires du sous-protocole d'étude osseuse réalisée chez 206 malades ont été rapportés : après 1 an, la densité minérale osseuse est abaissée de - 0,02 % au niveau du rachis contre - 2,9 % sous exémestane et respectivement de - 0,5 % contre - 2,1 % au niveau du col fémoral ( $p < 0,0001$ ) (*Coleman, abstr. 401*).

## Conclusion

Au total, l'étude IES/PACS02 montre qu'il est avantageux, en termes de survie sans récurrence de substituer le tamoxifène par l'exémestane après 2 à 3 ans de traitement, au prix d'effets secondaires modérés.

## La substitution du tamoxifène par l'anastrozole concerne les études ITA, ABCSG 8 et ARNO

### Essais regroupés ABCSG et ARNO

Les résultats de ces études ont été présentés oralement par R. Jakesz au congrès de San Antonio en décembre 2004 (*breastcancerupdate/.com*).

Ces deux études, qui représentent au total 3 224 malades (ABCSG : 2 262, ARNO : 962), utilisent le même schéma expérimental que l'étude IES avec l'anastrozole : on observe que l'anastrozole procure un bénéfice après 2 à 3 ans de tamoxifène.

### Caractéristiques des malades

Les caractéristiques des malades sont rapportées dans le *tableau XV*.

### Survie sans récurrence

On observe significativement moins d'événements dans le groupe anastrozole que dans le groupe tamoxifène (67 contre 110), moins de récurrences locorégionales (20 contre 24), moins de cancers contralatéraux (12 contre 16) et moins de métastases à distance (46 contre 75) ; la survie sans récurrence est réduite de 33 % (RR : 0,61 ; 0,42-0,87 ;  $p = 0,0067$ ). Le bénéfice est plus net pour les grades 1 et 2 que pour les grades 3 (*figure 4*).

### Tolérance

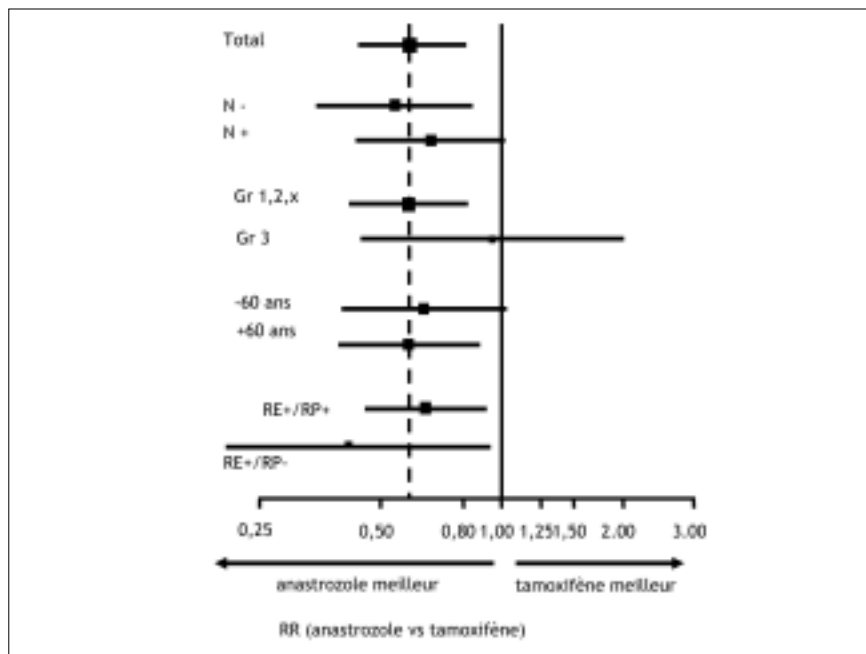
La tolérance est bonne, aussi bien pour le tamoxifène que pour l'anastrozole ; on

retrouve un excès de fractures sous anastrozole : 27 cas (2,4 %) contre 14 (1,2 %) ; il n'y a pas de différence de toxicité gynécologique.

**TABLEAU XV.** *Étude ABCSG-ARNO : caractéristiques des malades.*

	<b>Tamoxifène (n = 1 606) (%)</b>	<b>Anastrozole (n = 1 618) (%)</b>
T1	69,7	70,2
N-	74,0	74,2
Conservation mammaire	77,3	76,4
Grades 1,2,x	93,7	95,2
Âge < 60 ans	39,9	38,6
ER+/PgR+	81,1	81,3
ER+/PgR-	18,3	18,1
ER-/PgR+	0,6	0,6

**FIGURE 4.** *Étude ABCSG-ARNO : analyse des sous-groupes.*



## Conclusion

Ces deux études regroupées viennent confirmer l'intérêt de remplacer le tamoxifène par une anti-aromatase après 2 à 3 ans.

### L'étude ITA (Italian Tamoxifen Arimidex®)

Cette étude, présentée oralement par F. Boccardo au congrès de l'ASCO en juin 2005 (en cours de publication au JCO), a randomisé anastrozole versus poursuite du tamoxifène après 2-3 ans de tamoxifène chez 448 patientes ménopausées.

Toutes les patientes étaient N+ et environ 90 % d'entre elles étaient RE+. Environ deux tiers des patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante. La durée de suivi médian a été de 52 mois.

Une amélioration significative est retrouvée dans le groupe anastrozole par rapport au groupe tamoxifène (*tableau XVI*).

Quarante pour cent (40 %) des patientes ont présenté un effet indésirable dans le groupe anastrozole, contre 46 % dans le groupe tamoxifène ( $p = 0,20$ ). Six cancers d'endomètre ont été diagnostiqués dans le groupe tamoxifène, un dans le groupe anastrozole.

**TABLEAU XVI.** Étude ITA : résultats.

	Suivi médian : 52 mois	Réduction du risque (%)	p
	HR (IC 95 %)		
Survie sans événement	0,42 (0,26-0,66)	58	0,0001
Survie sans progression	0,43 (0,25-0,73)	57	0,001
Survie sans progression locale	0,13 (0,03-0,59)	87	0,002
Survie sans progression à distance	0,57 (0,32-0,02)	43	0,06

## Anti-aromatases en adjuvant étendu après 5 ans de traitement par tamoxifène

### Avec le létrozole : étude MA17

L'étude MA17 [11] propose de prolonger l'hormonothérapie après 5 ans de tamoxifène, en sachant qu'en moyenne, le risque de rechute est de 4,2 % par an de la 5<sup>e</sup> à la 12<sup>e</sup> année [12]. Cette étude s'adresse à 5 172 femmes ménopausées (*tableau XVII*) dont les tumeurs ont des récepteurs hormonaux positifs ou inconnus, quel que soit leur statut ganglionnaire, au terme d'un traitement adjuvant par tamoxifène de 5 ans (extrêmes de 4,5 à 6 ans) et non en rechute au moment de la randomisation ; l'interruption du tamoxifène ne devait pas excéder 3 mois. Le traitement compare létrozole (Femara®) 2,5 mg par jour versus placebo pour une durée de 5 ans.

### Survie sans récidence

Lors de la première analyse intermédiaire, programmée après 171 récurrences, l'étude a été interrompue devant une réduction de 43 % du risque de récurrence par létrozole : pour un suivi médian de 2,4 ans, 75 rechutes ont été observées contre 132, soit une survie sans récurrence à 4 ans de 93 % contre 87 % (OR : 0,57 ; 0,43-0,75 ;  $p = 0,00008$ ). Le bénéfice en

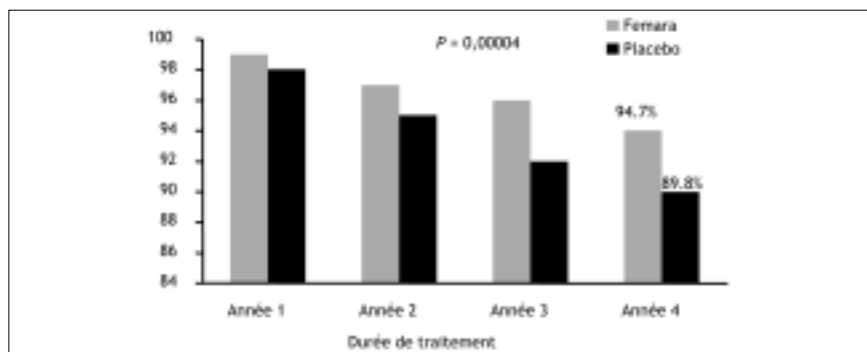


**TABLEAU XVII.** *Étude MA17: principales caractéristiques des malades.*

	<b>Létozole</b>	<b>Placebo</b>
<b>Nombre de malades</b>	2 575	2 582
<b>Âge médian (années)</b>	62	62
<b>Récepteurs hormonaux (%)</b>		
ER+ et/ou PgR+	97,8	97,9
Inconnus	1,9	1,9
<b>Chirurgie conservatrice (%)</b>	5	57
<b>Taille T1 (%)</b>	57	58
<b>Ganglions négatifs (%)</b>	50	50
<b>Tamoxifène (%)</b>		
4, 5-5 ans	45	47
5-5, 5 ans	50	48
<b>Radiothérapie (%)</b>	60	59
<b>Chimiothérapie (%)</b>	46	46

**TABLEAU XVIII.** *Étude MA17: risque de récurrence en fonction du nombre d'années de traitement.*

<b>Années de traitement</b>	<b>Létozole (n = 2 575)</b>	<b>Placebo (n = 2 582)</b>	<b>Différence absolue (%) (IC 95%)</b>
1	98,6	97,8	0,8 (0,03-1,5)
2	96,7	94,81	9 (0,6-3,3)
3	95,2	90,2	5,0 (2,7-7,3)
4	92,8	86,8	6,0 (2,0-10,1)

**FIGURE 5.** *Augmentation du bénéfice avec la durée de traitement.*

faveur du létozole apparaît dès la 1<sup>re</sup> année de traitement et se creuse jusqu'à la 4<sup>e</sup> année (*tableau XVIII*) (*figure 5*) ; il ne diffère pas quand les ganglions sont envahis ou non envahis : réduction du risque respectivement de 40 % (n = 2 370 ; RR : 0,60 ; p = 0,003) et de 53 % (n = 2 581 ; RR : 0,47 ; p = 0,005).

## Survie globale

Lors de l'analyse qui a fait l'objet de la publication, avec un suivi médian de 30 mois, 1 115 malades restent dans l'étude, et 247 événements et 113 décès ont été observés. Le létrozole réduit le risque de rechute locale, de métastases à distance et de cancer du sein controlatéral (**tableau XIX**). Il y a moins de décès sous létrozole que sous placebo (42, dont 17 par cancer du sein) ; les différences sont non significatives [11].

Lors de l'analyse ultérieure, la survie globale est significativement améliorée dans le sous-groupe ganglions envahis (Goss, ASCO 2004) : réduction de mortalité de 39 % (RR: 0,53; 0,36-0,78;  $p = 0,04$ ) (**tableau XX**) ; la stratification initiale procure la puissance pour avoir valeur démonstrative dans ce groupe.

**TABLEAU XIX.** Étude MA17: site des récidives.

	Létrozole (n = 2275)	Placebo (n = 2582)
Rechute totale	61 (2,4 %)	106 (4,1 %)
Locale mammaire	6	19
Paroi thoracique	2	7
Ganglions régionaux	6	4
À distance	47	76
Cancer controlatéral	14 (0,5 %)	26 (1 %)

**TABLEAU XX.** Étude MA17: risques relatifs entre létrozole et placebo selon le type d'événement et le statut ganglionnaire.

	Survie sans récidive	Métastases à distance	Survie globale
N+	HR = 0,61* (0,45-0,84)	HR = 0,53* (0,36-0,78)	HR = 0,61* (0,38-0,98)
N-	HR = 0,45* (0,27-0,75)	HR = 0,63 (0,31-1,27)	HR = 1,52 (0,76-3,06)

\* Différence significative.

## Tolérance

Le létrozole est responsable d'effets secondaires modérés par rapport au placebo (**tableau XXI**) : il entraîne essentiellement plus de bouffées de chaleur, d'arthralgies et de myalgies ; moins de saignements vaginaux sont observés que sous placebo ; une ostéoporose est plus souvent diagnostiquée sous létrozole et on note davantage de fractures, mais les différences ne sont pas significatives.

Au congrès de San Antonio de décembre 2004, les résultats préliminaires du sous-protocole de l'étude osseuse réalisée chez 226 malades supplémentées en calcium et vitamine D ont été rapportés (Perez, abst. 404). Après une médiane de suivi à 1,6 an, la densité minérale osseuse est diminuée, dans le groupe placebo, de - 0,71 % au niveau du col fémoral et de - 0,7 % du rachis, contre respectivement - 3,6 % ( $p = 0,044$ ) et - 5,35 %

**TABLEAU XXI.** *Étude MA17: effets secondaires du létrozole.*

	<b>Létrozole (%)</b>	<b>Placebo (%)</b>	<b>p</b>
Nombre de malades	2 154	2 145	
Bouffées de chaleur	47,2	40,5	< 0,001
Arthralgies	21,3	16,6	< 0,001
Myalgies	11,8	9,5	0,02
Hypercholestérolémie	11,9	11,5	0,67
Acc. cardiovasculaires	4,1	3,6	0,40
Fractures	3,6	2,9	0,24
Ostéoporose	5,8	4,5	0,07
Saignements vaginaux	4,3	6,0	0,01

**TABLEAU XXII.** *Essai ABCSG : incidence des événements.*

<b>Événements</b>	<b>Groupe anastrozole (n = 387)</b>	<b>Groupe sans traitement (n = 469)</b>	<b>Total (n = 856)</b>
Rechute locorégionale	10	15	25
Métastases à distance	16	35	51
Cancer du sein controlatéral	6	10	16
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>56</b>	<b>86</b>

(p = 0,008) sous létrozole ; parallèlement, les N-téloptides sont augmentés (p < 0,001) et on observe davantage d'ostéoporoses (t score < - 2,5) sous létrozole : 3,3 % contre 0 % (p = 0,13).

## Conclusion

L'étude MA17 montre qu'une hormonothérapie avec le létrozole administrée au-delà de la période usuelle de 5 ans de tamoxifène confère un bénéfice conséquent avec une tolérance immédiate admissible et pose de façon générale la question de la durée optimale du traitement hormonal.

## Avec l'anastrozole : étude ABCSG-6A

Les résultats ont été présentés oralement par R. Jakesz au congrès de l'ASCO en juin 2005.

## Caractéristiques des malades

L'étude ABCSG-6A a randomisé, chez 856 patientes, après traitement initial par tamoxifène 20 mg par jour plus ou moins aminogluthémide 500 mg par jour pendant 5 ans, un groupe anastrozole 1 mg/j (n = 387) et un groupe contrôle sans traitement (n = 469) pendant 3 ans.

Plus de 90 % des patientes étaient RE+, 60 % présentaient une tumeur inférieure à 2 cm, 60 % étaient N0, 80 % présentaient une tumeur de grade 1-2. La durée de suivi médian a été de 60 mois.

### Survie sans récurrence

Une amélioration significative est retrouvée dans le groupe anastrozole par rapport au groupe sans traitement, avec une réduction du risque relatif d'événement de 36 % (HR : 0,64 ; IC 95 % : 0,412-0,999 ;  $p = 0,0477$ ). L'incidence des différents événements est présentée dans le **tableau XXII**. Il n'y a pas de différence de survie entre les deux groupes. L'analyse de la tolérance est en cours. Ces résultats viennent confirmer le bénéfice de prolongation de l'hormonothérapie par une anti-aromatase au-delà de 5 ans de tamoxifène.

## Conclusion : dogmes et doutes

Le tamoxifène a longtemps été la molécule de référence dans le traitement hormonal du cancer du sein. Il est aujourd'hui surpassé par les anti-aromatases chez la femme ménopausée : la survie sans récurrence est améliorée significativement par l'anastrozole et le létrozole comparés directement au tamoxifène, par l'exémestane et l'anastrozole substitués au tamoxifène 2 à 3 ans après le début du traitement, et par le létrozole et l'anastrozole comparés à un groupe contrôle après 5 ans de tamoxifène. Le létrozole après 5 ans de tamoxifène améliore significativement la survie pour les tumeurs N+ par rapport au placebo. L'anastrozole, le létrozole et l'exémestane diminuent significativement le risque de cancer du sein contralatéral, ce qui motive des études de prévention avec ces molécules dans les populations ménopausées à risque.

La tolérance immédiate des anti-aromatases est bonne, elle est même globalement meilleure pour l'anastrozole que pour le tamoxifène. Un excès significatif de toxicité cardiovasculaire a été observé dans l'étude BIG-98 par rapport au tamoxifène et des précisions sont attendues à ce sujet sur les facteurs de risque présents dans la population traitée. On constate également qu'il y a plus d'événements cardiovasculaires, quoi que de façon non significative, avec l'anastrozole dans l'étude ATAC et avec l'exémestane dans l'étude IES. Y a-t-il une relation avec les modifications lipidiques relatives aux anti-aromatases ? Les anti-aromatases ont-elles des répercussions différentes sur les lipoprotéines ou existe-t-il un effet de classe de médicament ? Par ailleurs, les trois anti-aromatases entraînent des douleurs musculo-articulaires et une perte minérale osseuse. Des études spécifiques de protection contre l'ostéoporose sont en cours. Notons, enfin, que les effets secondaires des anti-aromatases doivent être relativisés par rapport à ceux du tamoxifène avant de conclure à une toxicité propre des molécules (le létrozole, par exemple, se révèle bien toléré face au placebo, sans excès de toxicité cardiaque) ; cela est particulièrement vrai pour la toxicité vasculaire à répercussion cardiaque et cérébrale et pour la toxicité osseuse.

Le dogme récent, chez la femme ménopausée, était l'administration de tamoxifène pendant 5 ans ; il n'y avait aucun doute sur la nécessité de sa prescription. Aujourd'hui, un nouveau dogme s'installe en faveur des anti-aromatases. Avec cette nouvelle avancée thérapeutique, de nouveaux doutes apparaissent et de nouvelles questions se posent et, avec elles, de nouvelles hypothèses théoriques à tester. Nous énumérons ici celles qui nous paraissent les plus immédiates :

- L'avantage éventuel d'une administration séquentielle du tamoxifène et du létrozole selon le schéma de l'étude BIG-98 sera connu prochainement.

- La durée optimale de l'hormonothérapie est remise en question : les inhibiteurs de l'aromatase doivent-ils être prescrits indéfiniment ?

- Les inhibiteurs de l'aromatase doivent-ils, comme le tamoxifène, être prescrits après la chimiothérapie adjuvante ou, au contraire, n'y aurait-il pas intérêt à une prescription concomitante ?

- Y a-t-il des sous-groupes particuliers chez qui le tamoxifène serait préférable d'emblée, suivi d'une anti-aromatase après une durée optimale à déterminer ?

- Plus généralement, n'y a-t-il pas intérêt à moduler les traitements endocriniens disponibles de façon séquentielle (SERMs, anti-aromatases, fulvestrant, estrogènes...) et selon quelles séquences ? Comment définir les sous-groupes de malades pouvant bénéficier d'une stratégie plutôt qu'une autre ?

- L'hormonothérapie est la plus ancienne thérapie anticancéreuse ciblée, utilisée avant même que l'on en connaisse la cible moléculaire ; aujourd'hui, on comprend mieux les mécanismes impliqués dans la prolifération cellulaire tumorale et de nombreuses cibles peuvent être visées en relation ou non avec les récepteurs hormonaux. Ce sont les associations de l'hormonothérapie classique avec ces nouvelles thérapies qui font l'objet des recherches actuelles.

- L'expérimentation animale est ici précieuse pour définir les modèles à tester en clinique ainsi que l'étude biologique précise et détaillée des tumeurs à traiter, leur étude génomique et protéomique ainsi que le statut génique des malades (pharmacogénomique). Cet immense chantier est plein d'avenir.

## Références bibliographiques

[1] Ingle JN, Ahmann DL, Green SJ, Edmonson JH, Bisel HF, Kvols LK et al. Randomized clinical trial of diethylstilbestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. *N Engl J Med* 1981 ;304(1):16-21.

[2] Peethambaram PP, Ingle JN, Suman VJ, Hartmann LC, Loprinzi CL. Randomized trial of diethylstilbestrol vs tamoxifen in postmenopausal women with metastatic breast cancer. An updated analysis. *Breast Cancer Res Treat* 1999 ;54(2):117-22.

[3] Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 ;365(9472):1687-717.

- [4] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights : updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(17):3357-65.
- [5] Love RR. Meeting highlights : international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1955-6.
- [6] Klein KP, Herrington DM. Effects of estrogens and selective estrogen receptor modulators on indicators of cardiovascular health in postmenopausal women. *Medscape Womens Health* 2002;7(5):2.
- [7] Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, George S, Hess R, Col NF. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003;18(11):937-47.
- [8] Baum M. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) adjuvant breast cancer trial in postmenopausal patients : factors influencing the success of patient recruitment. *Eur J Cancer* 2002;38(15):1984.
- [9] Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365(9453):60-62.
- [10] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(11):1081-92.
- [11] Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(19):1793-802.
- [12] Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2738-46.